

ケース 6-2020: 高血糖症の 34 歳の女性

マックス C. ピーターセン博士 (医学) : 34 歳の女性は、この病院の糖尿病クリニックで高血糖症について評価されました。

この報告の 11 年前、血糖値は、定期的な検査室での評価の際に毎年 1 回のウェルビジットの一環として行われ、1 デシリットルあたり 126mg (1 リットルあたり 7.0mmol) でした。患者は、テストの実施時に断食していたかどうかを思い出せませんでした。1 年後、空腹時血糖値は 1 デシリットルあたり 112 mg でした (1 リットルあたり 6.2 ミリモル; 基準範囲、1 デシリットルあたり 100 mg [1 リットルあたり 5.6 ミリモル])。

この発表の 9 年前に、無作為に得られた血糖値はデシリットルあたり 217mg (1 リットルあたり 12.0mmol) であり、患者は多尿を報告した。当時、糖化ヘモグロビンのレベルは 5.8% でした (参照範囲 4.3~5.6)。ヘモグロビンレベルは正常でした。1 年後、糖化ヘモグロビンレベルは 5.9% でした。身長は 165.1 cm、体重は 72.6 kg、体格指数 (BMI: 体重をキログラムで、身長をメートルで割った値) 26.6 でした。患者は前糖尿病の診断を受け、栄養士に紹介されました。彼女は食事を変更し、6 か月の間に体重 4.5 kg を失いました。糖化ヘモグロビンのレベルは 5.5% でした。

この報告の 6 年前に、患者は最初の子供を妊娠しました。彼女の妊娠 BMI は 24.5 でした。妊娠 26 週で、1 時間経口グルコース負荷試験の結果 (すなわち、非絶食状態で 50 g のグルコース負荷を経口投与した 1 時間後に得られた血糖値) は、デシリットルあたり 186 mg (10.3 リットルあたりのミリモル; 基準範囲、デシリットルあたり 140 mg 未満 [1 リットルあたり 7.8 ミリモル])。彼女は 3 時間の経口ブドウ糖負荷試験を拒否しました。妊娠糖尿病の推定診断が行われました。彼女は妊娠糖尿病の食事計画に従うように求められ、妊娠中にインスリンで治療されました。胎児の成長とモニタリングのための連続超音波検査が行われました。妊娠 34 週で、胎児の腹囲は妊娠年齢で 76 パーセントイルでした。妊娠 37 週目に羊水過多が発生しました。子供は妊娠 39 週 3 日で生まれ、出生時の体重は 3.9 kg であり、出生後は低血糖であったが、その後解消した。分娩後 6 週間、患者の空腹時血糖値は 120 ミリグラム/リットル (6.7 ミリモル/リットル) であり、2 時間の経口ブドウ糖負荷試験の結果 (すなわち、血糖値は経口投与の 2 時間後に得られた空腹時の 75 g グルコース負荷) は、1 デシリットルあたり 131 mg (1 リットルあたり 7.3 ミリモル、参照範囲、1 デシリットルあたり <140 mg) でした。産後 3 ヶ月で、糖化ヘモグロビンのレベルは 6.1% でした。糖尿病予防のためのライフスタイルの変更が推奨されました。

この報告の4年半前に、患者は2番目の子供を妊娠しました。彼女の妊娠BMIは25.1でした。妊娠5週間で、彼女は血糖値が上昇しました。インスリン療法は妊娠6週で開始され、低血糖のエピソードが妊娠中に発生しました。胎児の成長とモニタリングのための連続超音波検査が行われました。妊娠28週の時点で、胎児の腹囲は妊娠年齢で35パーセンタイルであり、羊水レベルは正常でした。妊娠38週で陣痛が誘発されました。出生時の体重は2.6 kgでした。新生児の血糖値は、出生後に安定していると報告されました。分娩後6週間の患者の空腹時血糖値は、デシリットルあたり133 mg (1リットルあたり7.4ミリモル)であり、2時間経口ブドウ糖負荷試験の結果は、デシリットルあたり236 mg (1リットルあたり13.1ミリモル)でした。患者は2型糖尿病の診断を受けました。ライフスタイルの変更が推奨されました。産後3か月で、糖化ヘモグロビンのレベルは5.9%で、BMIは30.0でした。次の2年間、彼女は低炭水化物食と定期的な運動計画に従い、血糖値を自己監視しました。

この報告の2年前に、患者は3番目の子供を妊娠しました。血糖値が再び上昇し、妊娠初期にインスリン療法が開始されました。彼女には低血糖のエピソードがあり、それがインスリン療法の調整につながりました。子供は妊娠38週5日で生まれ、体重3.0 kgで、出生後48時間で解消した低血糖症でした。3番目の子供が生まれた後、患者はメトホルミンの投与を開始しました。これは、治療を最大用量に調整しても、糖化ヘモグロビンレベルには影響しませんでした。

この報告の1年前に、患者は4番目の子供を妊娠しました。インスリン療法は妊娠初期に再び開始されました。患者は、低血糖のエピソードが発生したことを報告しました。羊水過多症が発生しました。子供は妊娠38週6日で生まれ、体重は3.5 kgでした。患者は、診断を明確にするために、この病院の糖尿病クリニックで治療を求めました。

患者は、低炭水化物食を摂取し、週5日運動したと報告しました。疲労、食欲の変化、視力の変化、胸痛、息切れ、多飲症、または多尿はありませんでした。貧血、膵炎、多毛症、近位筋力低下、打撲傷、頭痛、発汗、頻脈、胆石、または下痢の病歴はありませんでした。彼女の月経期間は正常でした。彼女は、顔の特徴や手や足の大きさの変化に気付いていませんでした。

患者はにきびと腰痛の病歴がありました。彼女の唯一の薬はメトホルミンでした。彼女には薬物アレルギーは知られていない。彼女はニューイングランドの郊外のコミュニティで夫と4人の子供と暮らし、管理者として働いていました。彼女はタバコを吸ったり、違法薬物を使用したりせず、アルコールを飲むことはめったにありませんでした。彼女は非ヒスパニック系白人と特定しました。彼女の祖母は両方とも2型糖尿病でした。彼女の父親は高血圧であり、過体重であり、50歳で2型糖尿病の診断を受けていま

した。彼女の母親は過体重ではなく、48歳で2型糖尿病の診断を受けていました。患者には2人の姉妹がいましたが、どちらも糖尿病または妊娠糖尿病の既往はありませんでした。ヘモクロマトーシスの家族歴はありませんでした。

検査では、患者はよく見えた。血圧は126/76 mm Hgで、心拍数は毎分76拍でした。BMIは25.4でした。身体検査は正常でした。糖化ヘモグロビンレベルは6.2%でした。診断テストが実行されました。

鑑別診断

ミリアム・S・ウドラー博士：私はこの場合の診断を知っており、この患者のケアに参加しました。この健康な34歳の女性は、BMIが正常範囲の上限をわずかに上回っていたため、24歳以来さまざまな程度の高血糖の病歴を示していました。彼女が妊娠していないとき、彼女は短期間メトホルミン療法と同様にライフスタイル対策で治療され、彼女は十分に制御された血糖値を維持しました。この場合を考える際に、高血糖の程度を特徴付けてから、考えられる原因を検討することが役立ちます。

高血糖症の特徴

この患者の高血糖症は、糖尿病診断となる2回の閾値に達しました：25歳のとき、彼女はランダムに得られた血糖値がデシリットルあたり217 mgの多尿でありました（糖尿病は200 mg以上のレベルとして定義されています）デシリットルあたり[リットルあたり11.1ミリモル以上]症状）、および彼女が30歳のとき、彼女はデシリットルあたり133 mgの空腹時血糖値に遭遇しました（糖尿病は、126 ミリグラムあたりのレベルとして定義されます）デシリットル）およびデシリットルあたり236 mgの2時間経口耐糖能試験の結果（デシリットルあたり200 mg以上のレベルとして定義される糖尿病）。どちらの場合も、彼女の糖化ヘモグロビン値は糖尿病前症の範囲（5.7～6.4%と定義）でした。糖尿病の診断を確立する際、さまざまな血糖研究と糖化ヘモグロビン検査は、この診断に対する感度が異なり、糖化ヘモグロビン検査の感度が最も低いため、矛盾した情報を提供する場合があります。また、糖化ヘモグロビンのレベルが不正確になる場合があります。例えば、患者は最近輸血を受けたか、貧血、ヘモグロビン症、妊娠などの赤血球の寿命を変更する状態にある可能性があります。これらの状態は、糖化ヘモグロビン測定値が得られた時点では、この患者には存在していませんでした。さらに、糖化ヘモグロビンレベルは通常3か月間の平均グルコースレベルを反映するため、血糖コントロールに最近の変更があった場合、時間測定された血糖測定値との不一致が発生する可能性があります。この患者は長年にわたり軽度の高血糖を患っていたが、指摘された血糖値に基づいて糖尿病の基準を満たした。

糖尿病

タイプ1およびタイプ2の糖尿病

患者の高血糖症を糖尿病の基準を満たすと特徴づけたので、可能なタイプを考慮することが重要です。糖尿病の成人の90%以上が2型糖尿病を患っています。これは、インスリン抵抗性の状況で頻繁に起こるベータ細胞によるインスリン分泌の進行性の喪失によるものです。この患者は2型糖尿病の診断を受けていました。ただし、糖尿病患者の中にはインスリン依存症の急速な発症につながる膵臓ベータ細胞の自己免疫破壊を特徴とする1型糖尿病の特徴がないことに基づいて、2型糖尿病の診断が行われる場合があります。診断時に存在します。

1型糖尿病は、米国の成人（18歳以上）の糖尿病の全症例の約6%を占め、これらの症例のおよび80%は、患者が20歳になる前に診断されます。この患者の糖尿病は、少なくとも9年間にわたって本質的に非進行性であったため、1型糖尿病ではない可能性が高いです。したがって、彼女が2型糖尿病の診断を受けたことは驚くことではありませんが、特に彼女の症例のいくつかの特徴は彼女の年齢などの2型糖尿病の典型的な症例と合わないため、考慮する他のいくつかの種類 of 糖尿病があります。診断時には、ほぼ正常なBMIにもかかわらず高血糖症が存在し、長年にわたる疾患の軽度かつ非進行性の性質。

あまり一般的ではないタイプの糖尿病

成人の潜在性自己免疫糖尿病（LADA）は、この患者で考慮する必要がある軽度の自己免疫糖尿病です。ただし、LADAが真に1型糖尿病とは異なる実体を表すかどうかについては議論があります。1型糖尿病患者とLADA患者はどちらも、糖尿病関連自己抗体のレベルが一般的に高い。ただし、LADAは、発症時の年齢がより高く（通常25歳以上）、インスリン依存性への進行が遅い（6か月以上）ことによって定義されています。この患者は、糖尿病関連自己抗体の検査を受けていませんでした。LADAの評価を支援するためにこれらのテストを注文しましたが、診断時の若い年齢と少なくとも9年間の非進行性の臨床経過のため、これは私の主要な診断ではありませんでした。

患者の糖尿病が妊娠に限定されていた場合、妊娠性糖尿病を検討するかもしれませんが、彼女は妊娠以外で高血糖を患っていました。グルココルチコイド、非定型抗精神病薬、がん免疫療法、移植で使用されるいくつかの抗レトロウイルス療法および免疫抑制薬など、いくつかの薬物療法は高血糖を引き起こす可能性があります。しかし、この患者はこれらの薬を服用していませんでした。考慮すべき糖尿病の別の原因は、例えば、嚢胞性線維症、腫瘍、または膵炎による膵臓の破壊ですが、これらはいずれも存在しません。

でした。過剰なコルチゾール産生、過剰な成長ホルモン産生、および褐色細胞腫を含む二次内分泌障害は、病歴、症状のレビュー、および身体診察に基づいて、この患者では起こりそうにないとみなされた。

単原性糖尿病

考慮すべき最後のカテゴリーは、単一遺伝子の変化によって引き起こされる単一遺伝子糖尿病です。単一遺伝子型糖尿病の種類には、若年性成熟型糖尿病 (MODY)、新生児糖尿病、および症候群の糖尿病が含まれます。単発性糖尿病は、小児の糖尿病症例の1~6%、成人の症例の約0.4%を占めています。新生児糖尿病は通常、生後6か月以内に診断されます。単一遺伝子型糖尿病の症候群型には、特定の臓器機能障害を含む他の異常な特徴があります。どちらの状態もこの患者には当てはまりません。

モディ

MODYは、思春期または成人期初期に診断される軽度の糖尿病を引き起こす原発性膵臓β細胞機能障害を特徴とする常染色体優性疾患です。早くも1964年には、「若年者の成人発症型糖尿病」という命名法を使用して、インスリン使用への進行が遅いという点で(1型糖尿病の急速な進行と比較して)成人発症2型糖尿病に類似した症例を説明しました。しかし、比較的若い患者で発生しました。いくつかの遺伝子は、治療に役立つ特定の疾患の特徴を持つMODYの異なる形態を引き起こし、したがってMODYは臨床的に重要な診断です。MODYのほとんどの形態は、1型または2型糖尿病として頻繁に誤診される一因である症状の単発性糖尿病とは対照的に、孤立した異常な血糖値を引き起こします。

MODYの遺伝的基礎

少なくとも13の遺伝子がMODYに関連付けられていますが、3つの遺伝子-グルコキナーゼをコードするGCK、および肝細胞核因子1Aおよび4AをそれぞれコードするHNF1AおよびHNF4A-がほとんどの場合を占めています。GCKに関連するMODY(GCK-MODYとして知られている)は、出生以来存在する軽度の非進行性高血糖を特徴とするのに対し、HNF1AおよびHNF4Aに関連するMODYの形態(それぞれHNF1A-MODYおよびHNF4A-MODYとして知られています)は、典型的には10代前半または若年成人の糖尿病の発症に特徴づけられ、最初の症状は軽度であり、その後進行し、罹患した患者が診断前にインスリンを投与される可能性があります。

GCK-MODYの患者では、遺伝的変異体は、グルコースセンサーとして機能し、解糖系へのグルコースの進入速度を制御する膵臓β細胞の酵素であるグルコキナーゼの機能を低下させます。その結果、グルコース誘導インスリン分泌に対する感受性の低下は、無症候性の

軽度の空腹時高血糖を引き起こし、空腹時血糖値の正常範囲が 100~145 mg/dL (5.6~8.0 mmol/L) に上昇します。食後血糖値の上昇シフトを引き起こすが、しっかりとした抑制が維持されている。この軽度の高血糖は、糖尿病の合併症の素因を与えるとは考えられていない。治療によってほとんど変化せず、妊娠期以外では治療の必要性がない。

GCK-MODY とは対照的に、HNF1A-MODY および HNF4A-MODY の障がいは進行性の高血糖をもたらす、最終的に治療が必要となる。最初は、正常な空腹時血糖値と食後血糖値の大きなスパイクがある可能性があります (> 80 mg/dL[> 4.4 mmol per liter])。患者はしばしば経口薬で治療でき、MODY の診断前に開始されたインスリン療法を中止できます。しかし、グルカゴン様ペプチド-1 受容体アゴニストにも反応する可能性があります。

この患者は 35 歳以前に糖尿病の診断を受けており、複数の世代が関与する糖尿病の家族歴があり、肥満ではありませんでした。これらの特徴は MODY を示唆していますが、状態の絶対的な基準を表すものではありません。糖尿病関連自己抗体の陰性検査は MODY の可能性をさらに高めるでしょう。オンライン計算機を使用して、GCK、HNF1A、または HNF4A に関連する MODY を持つ患者のリスクを計算する方法があります。この患者が MODY を持つ確率は少なくとも 75.5%です。この診断を確認するには遺伝子検査が必要であり、MODY のリスクが高い患者では、多重遺伝子パネル検査の費用対効果が高いことが示されています。

ミリアム・S・ウドラーの診断

若年者の成人発症型糖尿病、GCK 変異体によるもの。

診断検査

Christina A. Austin-Tse 博士：MODY に関連する 5 つの遺伝子の診断シーケンステストが実施されました。1 つの臨床的に重要なバリエーションが GCK 遺伝子で特定されました。それは p.Ser263Pro ミスセンス変化をもたらす c.787T→C。文献とバリエーションデータの T→C 変異です。ベースのレビューにより、このバリエーションは早期発症糖尿病の少なくとも 3 人の患者で以前に同定されており、2 つの家族の少なくとも 3 人の罹患者で疾患と分離していたことが明らかになった。さらに、バリエーションは大規模な人口データベース (gnomAD27 の 128,844 のヨーロッパ染色体のうち 1 つに発生) ではまれであり、これは疾患の原因となる役割と一致しています。263 位のセリン残基は高度に保存されていませんが、複数の *in vitro* 機能研究により、p.Ser263Pro 変異体はグルコキナーゼ酵素の安定性にマイナスの影響を与えることが示されました。結果として、この変異体は分類基準に適合しました。前述のように、GCK-MODY の診断はこの患者の臨床的特徴と一致しています。追加の家族メンバーのその後の検査で、患者の父親と 2 人目の子供で同じ「病原性の高い」バリエーションが特定されました。どちらも高血糖を記録していました。

治療の議論

Udler 博士：この患者では、GCK-MODY の診断は、血糖値が軽度上昇するのが正常であることを意味します。彼女はメトホルミンの服用をやめることができます。なぜなら、中止

は糖化ヘモグロビンのレベルを実質的に変えるとは予想されていないからです。彼女は糖尿病の合併症のリスクがないからです。GCK-MODYの患者は通常、妊娠以外で高血糖症の治療を受けていませんが、妊娠中に治療する必要がある場合があります。

患者はMODYに加えて1型または2型糖尿病を患う可能性があるため、この患者は一般集団の推奨に従って糖尿病をスクリーニングする必要があります(例、糖尿病の危険因子がある場合など) GCK-MODYの患者では、糖化ヘモグロビンレベルは通常7.5%未満であるため、その閾値を超える値、または糖化ヘモグロビンレベルの突然の大幅な増加は、別の原因による糖尿病の併発を示している可能性があります。

この患者の家族は同じGCKバリエントを持つリスクがあり、子孫が罹患した親からバリエントを継承する可能性は50%です。GCK-MODYに関連する高血糖は出生時から存在するため、高血糖が証明されている家族のみで遺伝子検査を行う必要があります。私は患者の両親と二人目の子供に部位特異的遺伝子検査を提供しました。

メリデール V.バゲット博士 (医学): パウ博士、妊娠中のこの患者の治療方法を教えてください。

カミーユ・E・パウ博士: 患者の最初の妊娠中、定期的なスクリーニングにより、妊娠中の高血糖の最も一般的な原因である妊娠糖尿病の推定診断が行われました。妊娠中の高血糖は有害な妊娠転帰に関連しており、治療はそのような転帰のリスクを低下させる。最も一般的な合併症の2つ-胎児の過成長(出生時の怪我、肩甲難産、帝王切開のリスク増加につながる可能性がある) および新生児低血糖症は胎児の高インスリン血症の結果であると考えられています。母体のグルコースは胎盤全体に自由に輸送され、過剰なグルコースは胎児の膵臓からのインスリン分泌を増加させます。胎児の生活では、インスリンは強力な成長因子であり、子宮内で高インスリン血症の新生児は、生後数日以内に過剰なインスリンを分泌し続けることがよくあります。糖尿病の妊婦の治療では、厳格な血糖コントロール(空腹時血糖値、 $<95\text{ mg/dL}$ [$<5.3\text{ mmol/L}$];食後2時間の血糖値、 $<120\text{ mg/dL}$) に努めています。これらおよび他の高血糖症に関連する有害な妊娠結果のリスクを減らします。

患者の初産の第三期では、産科超音波検査により、妊娠期間および羊水過多症のための76パーセントの胎児の腹囲、母体の高血糖への胎児の暴露の徴候が明らかになった。胎児に対する母体の高血糖の影響は、胎児が病原性GCKバリエントを遺伝するかどうか依存します。母親のバリエントを遺伝しない胎児は、おそらく胎児の高インスリン血症のために過成長します。対照的に、バリエントを継承する胎児は、おそらくバリエントがインスリン分泌の低下を引き起こすため、母体の高血糖にもかかわらず、妊娠期間の平均に近い体重で生長し、生まれます。父親からGCK-MODYを継承し、正常血糖の母親を持っている胎児は、彼らと母親が正常血糖である場合、インスリン分泌が正常よりも低いいため、低出生です。この患者の最初の妊娠中に胎児の過成長と羊水過多が発生し、出生後に新生児低血糖症が発症したため、患者の最初の子供はおそらくGCK-MODYの影響を受けません。

食事の変更後に血糖目標を満たさない糖尿病の妊婦に対する標準的なケアに従って、患者は妊娠中にインスリンで治療されました。彼女の 2 回目の妊娠では、妊娠初期に高血糖が検出された後、早期に治療が開始されました。彼女は妊娠中に GCK-MODY の診断をまだ受けていなかったため、産科治療中にこの状態を考慮することはありませんでした。治療が既知の GCK-MODY を有する妊婦の高血糖関連有害妊娠転帰のリスクに影響を及ぼすかどうかは議論の余地があり、いくつかの症例は、罹患していない新生児の出生時体重パーセンタイルが、母親がインスリンで治療されているかどうかにかかわらず一貫したままであることを示しており、薬物療法を用いて GCK-MODY 患者の遺伝的に決定された血糖設定値を克服することは困難かもしれないことを示唆している。それでも、可能な限り、胎児の過成長や血糖値の軽度上昇によって引き起こされるリスクを減らすために、罹患していない胎児を妊娠している GCK-MODY の女性の血糖値を安全に下げることが望ましい。対照的に、血糖値を低下させるという証拠がある GCK-MODY の妊婦は、胎児が罹患すると胎児の発育制限を引き起こす可能性があります。この患者の 2 回目の妊娠中に、彼女は妊娠初期からインスリンで治療され、娘の出生時体重は近くなりました(在胎期間の 16 パーセンタイル)。この結果は、娘の GCK-MODY の最終的な診断と一致しています。

専門家の意見では、GCK-MODY の妊婦では、妊娠後期に始まる超音波検査によって胎児の成長が評価されるまでインスリン療法を延期する必要があると示唆されています。胎児の過成長の証拠がある場合、胎児は GCK-MODY の影響を受けないと推定され、インスリン療法が開始されます。妊娠中のインスリン治療の潜在的なリスクと利点について GCK-MODY の女性にカウンセリングした後、妊娠中に通常使用されるターゲットよりも厳密でない修正血糖ターゲットを使用して、妊娠初期から高血糖を治療する戦略を使用しました。この戦略は、罹患した胎児の成長制限のリスク（および母体の低血糖）と、罹患していない胎児のグルコース低下療法の潜在的な利益とのバランスをとろうとします。

フォローアップ

ウドラー博士：患者はメトホルミンの服用をやめ、その後の糖化ヘモグロビンのレベルは 6.2% で変化しませんでした。彼女の父親と 5 歳の娘（2 番目の子供）は、両方とも同じ GCK バリエーションについて陽性でした。彼女の父親の BMI は 36 で、糖化ヘモグロビンのレベルは 7.8% だったので、GCK-MODY に加えて 2 型糖尿病に罹患している可能性が高い。彼は現在、メトホルミンとライフスタイル対策で治療されています。患者の娘は現在、高血糖を説明する明確な診断を受けています。これは、若年期の 1 型糖尿病の誤診を防ぐのに役立ち、将来の妊娠の管理に重要になります。彼女は妊娠を検討するまで、GCK-MODY の医学的フォローアップを必要としません。

最終診断

GCK バリエーションによる若年者の成人発症糖尿病。